

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDG. AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

PATENTSCHRIFT



Veröffentlicht am 16. Juni 1941

Gesuch eingereicht: 6. Dezember 1938, 18 1/2 Uhr. — Patent eingetragen: 31. März 1941.
(Priorität: Großbritannien, 14. April 1938.)

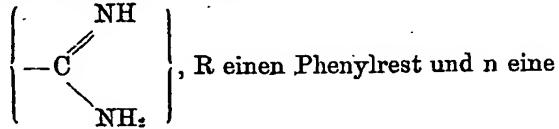
HAUPTPATENT

MAY & BAKER, LIMITED, London (Großbritannien).

Verfahren zur Herstellung von 4.4'-Diamidino- α , γ -diphenoxypyropan.

Es ist bekannt, daß gewisse substituierte Derivate des Di- und Triphenylmethans bakterielle Eigenschaften besitzen. Es ist ebenso bekannt, daß der Ersatz der Aminogruppe in einer Reihe von Diaminoalkylenen durch Amidingruppen die therapeutischen Eigenschaften dieser Verbindungen verbessert. Es wurde nun gefunden, daß viele amidinsubstituierte Abkömmlinge der Diarylalkylene des Typus AmR-

10 $(CH_2)_n$ -RAm, in welchem Am den Amidinrest



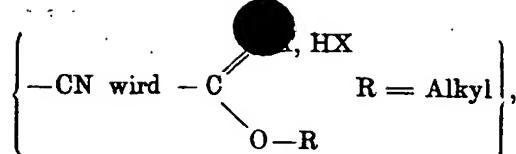
15 ganze, 12 nicht übersteigende Zahl bedeutet, trypanocide und andere therapeutisch wertvolle Eigenschaften besitzen. Es wurde ferner gefunden, daß der Ersatz einer oder mehrerer CH_2 -Gruppen in der Alkylénkette durch ein 20 zweiwertiges Element wie Sauerstoff oder Schwefel, oder eine zweiwertige Gruppe wie NH in vielen Fällen diese Eigenschaften ver-

bessert, während Amidinderivate des direkt abgebundenen Phenylrestes (in diesem Fall ist $n = 0$) auch therapeutisch aktiv sind. 25

Die Herstellung solcher Diamidinabkömmlinge der allgemeinen Formel Am.R.X.R.Am, in welcher Am die Amidingruppe



eine Bindung darstellt, welche entweder eine einfache Bindung sein kann oder eine Alkylenkette $-(CH_2)_n-$, worin $n = 1-12$ ist und worin auch eine oder mehrere der CH_2 -Gruppen durch Sauerstoff oder Schwefel, oder die Gruppe NH ersetzt sein können, erfolgt aus den entsprechenden Dicyanverbindungen, und zwar durch Behandlung derselben in wasserfreier Alkohollösung mit trockener Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, wodurch die Cyangruppen in Iminoätherhydrochloride oder Hydrobromide verwandelt werden 40



5 welche bei der Behandlung mit Ammoniak das gewünschte Amidin liefern.

Gegenstand des vorliegenden Patentes ist nun ein Verfahren zur Herstellung von 4,4'-Diamidino- α , γ -diphenoxypyropan, dadurch gekennzeichnet, daß man 4,4'-Dicyan- α , γ -diphenoxypyropan mit wasserfreiem Halogenwasserstoff in wasserfreier Lösung, die mindestens zum Teil absolut alkoholisch ist, behandelt und das entstandene Iminoätherhydrohalogenid mit Ammoniak in das Diamidin überführt.

Die neue Verbindung schmilzt bei 193 bis 194 ° C unter Zersetzung. Sie läßt sich leicht in ihr Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 287 ° C 20 (unter Zersetzung) oder andere Salze überführen und kann sowohl als solche, als auch in Form ihrer Salze als Arzneimittel verwendet werden.

Als Halogenwasserstoff verwendet man mit
25 Vorteil trockenes Chlor- oder Bromwasserstoff-
gas. Neben dem absoluten Alkohol kann die
Reaktionslösung auch noch weitere wasser-
freie Lösungsmittel, wie Nitrobenzol, Chloro-
form usw., enthalten. Die Ammoniakbehand-
80 lung erfolgt zweckmäßig mit einer alkoholi-
schen Ammoniaklösung.

Beispiel:

10 g 4,4'-Dicyan- α , γ -diphenoxypyropan (NC—C₆H₄—O—CH₂—CH₂—CH₂—O—C₆H₄—CN) werden in 400 cm³ Nitrobenzol aufge-
 ss löst und 10 cm³ abs. Äthylalkohol zugegeben. Die Lösung wird bei 0 ° C mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 18. Stunden lang stehen gelassen. Das 4,4'-Diiminoäther-
 40 hydrochlorid scheidet sich ab, wird filtriert und mit Äther gewaschen. 10 g desselben werden in einem geschlossenen Gefäß mit 100 cm³ Äthylalkoholischem Ammoniak (10 %)

6 Stunden lang am 40°C erhitzt. Der Alkohol wird entfernt und der Rückstand mit 200 cm³ warmem Wasser und 20 cm³ konzentrierter Salzsäure ausgezogen. Beim Kühnen scheidet sich das Dihydrochlorid des 4,4'-Diamidino- α , γ -diphenoxylpropans ab. Nach Umkristallisieren aus verdünnter Chlorwasserstoff-⁵⁰säure schmilzt es unter Zersetzung bei 287°C .

Die freie Base wird durch Zugabe von verdünnter Natronlauge zu einer wäßrigen Lösung des Hydrochlorids erhalten. Sie schmilzt unter Zersetzung bei 193—194 ° C.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 4.4'-Di-amidino- α , γ -diphenoxypyropan, dadurch gekenn-zeichnet, daß man 4.4'-Dicyan- α , γ -diphen-oxypyropan in wasserfreier Lösung, die minde-stens zum Teil absolut alkoholisch ist, mit wasserfreiem Halogenwasserstoff behandelt und das entstandene Iminoätherhydrohalogenid mit Ammoniak in das Diamidin überführt.

Die neue Verbindung schmilzt bei 193 bis 194 ° C unter Zersetzung und lässt sich leicht in ihr bei 287 ° C unter Zersetzung schmelzen-des Dihydrochlorid überführen.

UNTERANSPROCHE:

1. Verfahren nach Patentanspruch, da-
durch gekennzeichnet, daß man als Halogen-
wasserstoff Chlorwasserstoffgas verwendet.
2. Verfahren nach Patentanspruch, da-
durch gekennzeichnet, daß man als Halogen-
wasserstoff Bromwasserstoffgas verwendet. 75
3. Verfahren nach Patentanspruch, da-
durch gekennzeichnet, daß die Reaktions-
lösung neben absolutem Alkohol noch weitere
wasserfreie Lösungsmittel enthält.
4. Verfahren nach Patentanspruch, da-
durch gekennzeichnet, daß man eine alkoholi-
sche Ammoniaklösung verwendet.

MAY & BAKER, LIMITED.

Vertreter: E. BLUM & Co., Zürich.